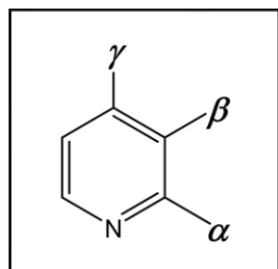


石原産業の CF₃ ピリジン化合物ー特徴①ー

CF₃ ピリジン化合物を特徴付ける要素の一つであるフッ素原子^{1,2)}は、全原子中最も小さい水素に次ぐ大きさの原子でありながら、最大の電気陰性度を持っています。このフッ素原子 3 つを有する CF₃ 基は、メチル基の擬似体でありながら大きな極性とブロック性を有し、さらに高い脂溶性に基づく疎水性を併せ持つことから、含フッ素官能基の中でも顕著な導入効果を示します。もう一つの要素であるピリジン環は、ベンゼン環とは異なり親水性と強い塩基性を示し、多様な分野で用いられている構造です。これらの性質が生理活性を誘起することで医薬や農薬として、また各種材料の性能を向上するなど、絶大な効果を発揮することが期待されます。³⁻⁷⁾

例えば、CF₃ ピリジン構造を有する医薬品として上市されている抗感染症薬 (Tipranavir⁸⁾) に加え、中枢神経用薬や抗がん剤 (Apalutamide⁹⁾, Enasidenib¹⁰⁾) が最近になって開発されています。さらに、関連する周辺領域での基礎研究や創薬を対象として、最近ますます盛んに使用されています。¹¹⁻¹⁴⁾ このように、CF₃ ピリジン化合物は、21 世紀の医薬品等の創薬においてもユニークな修飾化合物として注目を集めていて、広く医薬品開発や他の原料としても多いにご活用いただけるものと考えています。

この度、スケールアップ時を想定した量産が可能な CF₃ ピリジン化合物 35 件を選抜し、石原産業の“CF₃ ピリジン”シリーズとして提供を開始します。



これら CF₃ ピリジン化合物は、ピリジン環上での CF₃ 基の結合位置 (α 位、β 位、γ 位) によって便宜上それぞれ“α-CF₃ ピリジン”、“β-CF₃ ピリジン”、“γ-CF₃ ピリジン”に、また CF₃ 基が二つ結合した“Bis-CF₃ ピリジン”の 4 種に分類しています。

これら各 CF₃ ピリジン類の分子表面電場の計算からも、それぞれユニークな活性に繋がる電子雲の形状が観察され、α タイプが最も大きく分極するなどの電氣的な性質だけでなく、電場の大きさ等との組み合わせをはじめ、α、β、γ いずれの CF₃ ピリジンからも活性本体の分子標的に対する予期せぬ性能が発揮されることが期待されます。

また、この中でも Bis-CF₃ ピリジンは希少価値が高く、量産が可能なことを謳っている他の企業は見当たりません。ピリジン環に CF₃ 基が 2 個結合することで想定以上の効果向上が期待されますので、ぜひ多くの方に試していただきたい試薬です。

今後も逐次特徴のある有機中間体の品揃えを拡充し、製薬各社様をはじめ、幅広く医薬品や各種材料の開発を支援できればと考えています。



以上

参考文献

- 1) Hagemann, W. K. *The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry*; J. Med. Chem., **2008**, *51*, 4359–4369.
- 2) Uneyama, K.; Sasaki, K. *Pharmaceuticals containing fluorinated heterocyclic compounds. In Fluorinated Heterocyclic Compounds; Synthesis, Chemistry, and Applications; Part II, Chapter 12*, Petrov, V. A., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: **2009**, 419–492.
- 3) Haga, T. et al. *Trifluoromethylpyridines as Building Blocks for New Agrochemicals -Discovery of a New Turf Herbicide*; Baker D. R.; Fenyes, J. G.; Moberg W. K., Eds.; Chapter 9, ACS SYMPOSIUM SERIES 443, Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II, **1991**, 107–119.
- 4) Jeschke, P. *The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals*. Pest Manag. Sci., **2010**, *44*, 10–27.
- 5) Haga, T. *A Chemorational Approach to Agrochemicals: Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals*; Draber, D.; Fujita, T., Eds.; Chapter 4, CRC Press: NY, **1992**, 103–119.
- 6) Haga T. In *Development & Application of Fluorinated Bioactive Compounds*; Ishikawa, N., Ed.; CMC publishing: **1990**, 151–191 (in Japanese).
- 7) Clapham, K. M.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *Trifluoromethyl-substituted pyridyl- and pyrazolylboronic acids and esters: synthesis and Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions*. Org. Biomol. Chem., **2009**, *7*, 2155–2161.
- 8) Turner, S. R.; Stronbach, J. W. et al. *Tipranavir (PNU-140690): A Potent, Orally Bioavailable Nonpeptidic HIV Protease Inhibitor of the 5,6-Dihydro-4-hydroxy-2-pyrone Sulfonamide Class*. J. Med. Chem., **1998**, *41*, 3467–3476.
- 9) Rathkopf, D. E. et al. *Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with and without Prior Abiraterone Acetate and Prednisone*; Clinical Cancer Research, **2017**, *23*(14), 3544–3551.
- 10) Konteatis, Z. D.; Sui, Z. *Case history: idhifa (Enasidenib), a first-in-class selective IDH2 inhibitor for the treatment of acute myeloid leukemia*; Medicinal Chemistry Reviews, **2018**, *53*, 525–539.
- 11) Nakayama, H.; Ishihara, K.; Akiba, S. and Uenishi, J. *Synthesis of N-[2-(2,4-Difluorophenoxy)-trifluoromethyl-3-pyridyl]sulfonamides and Their Inhibitory Activities against Secretory Phospholipase A₂*; Chem. Pharm. Bull., **2011**, *59*, 1069–1072.
- 12) Aimie, G. E.; Michael, S. J. *Class 1 PI3K Clinical Candidates and Recent Inhibitor Design Strategies: A Medicinal Chemistry Perspective*, Journal of Medicinal Chemistry, **2019**, *62*, 4815–4850.
- 13) Francesca, C.; Federico, N. et al. *Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in biliary tract cancers: A review of current evidences and future perspectives*; Cancer Treatment Reviews, **2019**, *72*, 45–55
- 14) Carlo, F.; Dirk, J.; Andreas, S. *Targeted and immuno-biology driven treatment strategies for triple-negative breast cancer: current knowledge and future perspectives*, Expert Review of Anticancer Therapy, **2019**, *19*, 29–42.